



TITLE:

尿管結石に伴う疼痛に対するHSR-902(チアトン)の臨床的有用性 --二重盲検法による比較試験--

AUTHOR(S):

内藤, 克輔; 久住, 治男; 中村, 武夫; 田近, 栄司; 酒井, 晃; 神田, 静人; 加藤, 正博; ... 宮崎, 公臣; 池田, 彰良; 橋本, 和夫

CITATION:

内藤, 克輔 ...[et al]. 尿管結石に伴う疼痛に対するHSR-902(チアトン)の臨床的有用性 --二重盲検法による比較試験--. 泌尿器科紀要 1986, 32(11): 1735-1745

ISSUE DATE:

1986-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118951>

RIGHT:

尿管結石に伴う疼痛に対する HSR-902
(チアトン®) の臨床的有用性

— 二重盲検法による比較試験 —

金沢大学医学部泌尿器科学教室
(主任：久住治男教授)
内 藤 克 輔・久 住 治 男
富山県立中央病院泌尿器科
(部長：中村武夫)
中 村 武 夫・田 近 栄 司
富山赤十字病院泌尿器科
(部長：酒井 晃)
酒 井 晃
富山市民病院泌尿器科
(部長：神田 静人)
神 田 静 人・加 藤 正 博
長谷川医院泌尿器科
(院長：長谷川真常)
長 谷 川 真 常
厚生連高岡病院泌尿器科
(部長：美川郁夫)
美 川 郁 夫
高岡市民病院泌尿器科
(部長：江尻 進)
江 尻 進・徳 永 周 二
国立金沢病院泌尿器科
(部長：勝見哲郎)
勝 見 哲 郎
石川県立中央病院泌尿器科
(部長：宮城徹三郎)
宮 城 徹三郎・島 村 正 喜

鳴和総合病院泌尿器科
(部長：折戸松男)
折 戸 松 男
公立石川中央病院泌尿器科
(部長：北川清隆)
北 川 清 隆
市立小松総合病院泌尿器科
(部長：亀田健一)
亀 田 健 一
公立加賀中央病院泌尿器科
(部長：奥村良二)
奥 村 良 二
福井赤十字病院泌尿器科
(部長：南後千秋)
南 後 千 秋・塚 原 健 治
福井県立病院泌尿器科
(部長：島田宏一郎)
島 田 宏一郎・小 林 徹 治
福井県済生会病院泌尿器科
(部長：中島慎一)
中 島 慎 一
藤田病院泌尿器科
(院長：藤田幸雄)
宮 崎 公 臣・池 田 彰 良
金沢大学医学部衛生学教室
(主任：橋本和夫教授)
橋 本 和 夫 (コントローラー)

A COMPARATIVE DOUBLE-BLIND TRIAL OF HSR-902
AND BUTYLSCOPORAMINE BROMIDE FOR RELIEVING
COLIC IN URETERAL STONE PATIENTS

Katsusuke NAITO and Haruo HISAZUMI

From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director: Prof. H. Hisazumi)

Takco NAKAMURA and Eiji TAJIKA

From the Department of Urology, Toyama Prefectural Central Hospital
(Chief: Dr. T. Nakamura)

Akira SAKAI

From the Department of Urology, Toyama Red Cross Hospital
(Chief: Dr. A. Sakai)

Shizuto KANDA and MASAHIRO Kato

From the Department of Urology, Toyama Municipal Hospital
(Chief: Dr. S. Kanda)

Masatsune HASEGAWA

From the Hasegawa Clinic, Toyama
(Chief: Dr. M. Hasegawa)

Ikuo MIKAWA

From the Department of Urology, Koseiren Takaoka Hospital
(Chief: Dr. I. Mikawa)

Susumu EJIRI and Shuji TOKUNAGA

From the Department of Urology, Takaoka Municipal Hospital
(Chief: Dr. S. Ejiri)

Tetsuo KATSUMI

From the Department of Urology, Kanazawa National Hospital
(Chief: Dr. T. Katsumi)

Tetsusaburo MIYAGI and Masayoshi SHIMAMURA

From the Department of Urology, Ishikawa Prefectural Central Hospital
(Chief: Dr. T. Miyagi)

Matsuo ORITO

From the Department of Urology, Naruwa General Hospital
(Chief: Dr. M. Orito)

Kiyotaka KITAGAWA

From the Department of Urology, Ishikawa Public Central Hospital
(Chief: Dr. K. Kitagawa)

Kenichi KAMEDA

From the Department of Urology, Komatsu Municipal General Hospital
(Chief: Dr. K. Kameda)

Ryoji OKUMURA

From the Department of Urology, Kaga Public Central Hospital
(Chief: Dr. R. Okumura)

Chiaki NANGO and Kenji TSUKAHARA

From the Department of Urology, Fukui Red Cross Hospital
(Chief: Dr. C. Nango)

Koichiro SHIMADA and Tetsuji KOBAYASHI

From the Department of Urology, Fukui Prefectural Hospital
(Chief: Dr. K. Shimada)

Shinichi NAKASHIMA

*From the Department of Urology, Fukui Saiseikai Hospital
(Chief: Dr. S. Nakashima)*

Kimiomi MIYAZAKI and Akiyoshi IKEDA

*From the Department of Urology, Fujita Hospital, Fukui
(Chief: Dr. Y. Fujita)*

Kazuo HASHIMOTO

*From the Department of Hygiene, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. K. Hashimoto)*

The clinical efficacy and safety of HSR-902 (tiquidium bromide, Thiaton®) in patients with spastic pain caused by ureteral stones were evaluated in a double blind comparative trial. A daily dose of 30 mg HSR-902 or 60 mg butylscopolamine bromide as a control drug was orally administered for 7 days. With either drug marked improvement of spastic pain was observed. The time to obtain relief from spastic pain and utility rating were significantly more excellent with HSR-902 than with butylscopolamine bromide. With all other parameters used no significant difference was observed between the two drugs. Mild adverse effects such as abdominal discomfort and constipation were observed in 2 of the 87 cases in the butylscopolamine bromide group but none of the 83 cases in the HSR-902 group. Taking efficacy and safety of the treatment into consideration, no significant difference was observed in usefulness between the two drugs, and we were able to confirm the usefulness of HSR-902 for relief from spastic pain caused by ureteral stones.

Key words: Ureteral stone, Spastic pain, Anticholinergic agent, Tiquidium bromide

は じ め に

尿路結石症は泌尿器科の日常臨床上最も多い疾患の1つである。その治療法には保存的療法と手術的療法の2つがあるが、最近の endourology の進歩により手術的療法は大きく変わりつつある。しかし本症においては、結石除去が治療の終了ではなく、結石の発生原因や誘因の検索、再発防止が重要である。このような点から無用な手術侵襲を避け、可能な限り保存的に治療し自然排石を促すことが望ましい。

われわれは北陸製薬(株)より第4級アンモニウム系鎮座鎮痛剤 HSR-902 (チアトン®) の提供を受け、尿管結石症患者に対し鎮痛効果を中心として group study を行なったので報告する。なお、参加施設は Table 1 のごとくであった。

対象および方法

1. 対象

1985年2月より同年8月までに金沢大学医学部附属病院泌尿器科および関連病院泌尿器科を訪れた尿管結

石症患者で、疼痛を主訴とする症例を対象とした。ただし、試験開始前に本試験に参加することの承諾が得られた症例とした。なお、以下の各項目に該当する症例は対象より除外した。

- 1) 疼痛が高度で、他の鎮座、鎮痛剤の併用を必要とする症例
- 2) 外科的治療の適応と考えられる症例
- 3) 緑内障、前立腺肥大症、重篤な心疾患、麻痺性腸

Table 1 試験実施施設

金沢大学医学部 附属病院	富山県立中央病 院	富山赤十字病院
富山市民病院	長谷川医院	厚生連高岡病院
高岡市民病院	国立金沢病院	石川県立中央病 院
鳴和総合病院	公立石川中央病 院	市立小松総合病 院
公立加賀中央病 院	福井赤十字病院	福井県立病院
福井県済生会病 院	藤田病院	

(順不同)

閉塞を有する症例

- 4) 妊婦, 授乳婦および妊娠している可能性のある症例
- 5) 15歳未満の患児
- 6) その他医師が不適当と判断した症例

2. 試験薬剤

試験薬剤は, 1) HSR(1カプセル中臭化チキジウム 10mg を含有する硬カプセル剤: HSR-902), 2) HSR placebo, 3) BSB(1錠中臭化ブチルスコポリミン 10mg を含有する錠剤), 4) BSB placebo で, 1) と 2) および 3) と 4) はいずれも識別不能に作製された同一外観の製剤であった。

3. 投与方法および投与期間

- 1) HSR 投与群: HSR 1カプセル+BSB placebo 2錠
- 2) BSB 投与群: BSB 2錠+HSR placebo 1カプセル

のいずれかを1回分として, 来院順にコントローラーによって割り付けられた薬剤番号の小さい順に1日3回食後, 7日間投与した。

4. 併用薬剤

本試験中は試験薬剤の単独投与とし, 試験薬剤の効果判定に影響を及ぼすと考えられる鎮座剤, 鎮痛剤, 鎮静剤, 利尿剤, 尿路結石治療剤などは剤型の種類を問わず使用禁止とした。本試験薬剤以外の薬剤を併用した場合は, その理由と内容を明記することとした。

5. 薬剤割り付け, Key table の保管および解析
試験薬剤の無作為割り付けによる群別二重盲検比較試験法によった。すなわち HSR 群または BSB 群のいずれか21包を1症例分として1箱に納め, 8症例分を1組として各施設に配布した。薬剤の識別不能性チェック, 割り付け, Key tableの保管, 薬剤の抜き取りおよびデータ不変更改の保証はコントローラーが行ない, 試験薬剤の有効成分の定量は, 金沢大学薬学部製剤学教室 辻 彰教授に委嘱した。データ解析はコントローラーが担当し, Mann-Whitney のU検定, Fisher の直接確率法, χ^2 検定および Student の t 検定を用い, 有意水準は5% (両側) とした。

6. 問題症例の取り扱い

中止例, 除外例, 脱落例および併用薬剤使用例などの問題症例の取り扱いについては, Key open前にコントローラーの立ち合いのもとに参加施設より選ばれた6名からなる幹事会において検討した。その結果を本試験参加医師全員の出席のもとに協議し症例の固定を行なった後, コントローラーが Key table を開封した。

7. 観察および評価方法

患者の毎日の薬剤服用状況, 痛みの程度, 頻度, 持続時間, 性質および副作用については, あらかじめ作成した治療日記を患者に付けさせ, これを参考にして主治医が初回疼痛消失日, 疼痛改善度, 副作用や有用度等を臨床調査表に記入した。なお, 投与前と終了後の疼痛症状は問診により, また結石の状態はX線単純撮影により検討した。

1) 結石の移動と効果判定

X線写真により結石の移動も併せて観察することにしたが, 結石の移動は効果判定には全く反映させないことにした。したがって薬剤投与期間中に自然排石した場合には疼痛の原因がなくなるので, 効果判定は自然排石前までの疼痛の推移に因った。

2) 疼痛の程度

投与前および投与後第7日目まで毎日の疼痛の程度を, 治療日記を参考として下記の5段階により評価した。

- 0: 痛みがない
- 1: 時々気になる痛み
- 2: かなり気になる痛み
- 3: 耐えがたい痛み
- 4: 非常に耐えがたい痛み

3) 疼痛改善度

試験終了時に, 投与期間中の疼痛の程度の推移から次の5段階で評価した。

- 1: 著明改善 (疼痛の程度が4→1または0, 3→1または0になった場合)
- 2: 中等度改善 (疼痛の程度が4→2, 2→0, 1→0になった場合)
- 3: 軽度改善 (疼痛の程度が4→3, 3→2, 2→1になった場合)
- 4: 不変 (疼痛の緩解がみられなかった場合)
- 5: 悪化 (疼痛症状が悪化した場合)

なお, 疼痛が消失または軽減しても, 薬剤投与期間中に再発または増悪した場合は疼痛改善度判定を1段階下げた。

4) 全般改善度

試験終了時に, 疼痛の程度, 頻度, 持続時間の推移を総合し, 主治医の全般的印象によって, 著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変, 悪化の5段階で評価した。

5) 有用度

全般改善度と副作用などを総合的に考慮し, 試験薬剤の有用度を極めて有用, 有用, やや有用, どちらともいえない, 好ましくないの5段階で評価した。

結 果

1. 投与量設定試験

尿路結石症の疼痛はその程度、頻度、持続時間などが一定せず、鎮痙剤内服による保存的療法では十分な鎮痛効果を期待することは困難である。そこでより高い鎮痛効果を得るために、今回われわれは本試験を実施するにあたり、すでに胃・腸炎や胃・十二指腸潰瘍などで有効性が確認されている¹⁾ 1回 10 mg 1日3回投与と、その2倍量の1回20mg 1日3回投与によりあらかじめオープン比較試験を行ない、本試験に用いる投与量の検討を行なった。

対象は10 mg 投与群60例（有効性解析対象53例）、20 mg 投与群34例（有効性解析対象33例）であり、両群間の患者背景に有意差はなかった。評価は本試験と同様の方法で行なった。その結果、疼痛改善度および全般改善度において、両投与群間に有意差は認められなかった（Table 2, 3）。また、副作用は10 mg 投与群で60例中3例（5.0%）に便秘（2例）および食欲不振（1例）が、20 mg 投与群では34例中1例（2.9%）に下痢が出現したが、発現率に有意差はなかった。

以上の結果より、尿管結石の疼痛を対象とする本試験には1回 10 mg 投与にてその治療目的は達せるものと判断し、投与量は1日 30 mg 3分割投与で行なうことにした。

2. 解析対象ならびに除外、脱落

Table 4に示すように投薬を行なった患者は総計180例であり、このうちすべての判定項目の解析対象となった症例はHSR群77例、BSB群84例の合計161例であった。薬剤内服第2日目に疼痛が消失したが、自然排石日が不明のため、疼痛改善度が判定不能とされた。例は全般改善や有用度の判定が可能であり採用とした。

薬剤投与前に疼痛が認められなかったにもかかわらず7日間薬剤を服用した4例、妊娠や前立腺肥大症を合併した2例、試験開始日より同効薬を併用した1例および試験開始直後に自然排石したが7日間服用した1例の合計8例は本試験の除外項目に該当するため除外症例とし、副作用集計のみ採用とした。

初診日以降来院しなかった7例、試験開始日より入院加療のため投薬を中止した1例、試験開始日に同効薬併用のうえ、2回のみ服用後内服中止した1例および試験開始日に自然排石したため内服中止した1例の合計10例においてはいずれの評価判定も不可能であり脱落症例とした。

解析対象症例数、除外症例数および脱落症例数は、HSR 群においては78例、5例および5例、BSB 群においては84例、3例および5例であり、両群間に有意差は認められなかった。

3. 背景因子（Table 5）

背景因子として性別、年齢、入院・外来の区分、合併症の有無、既往の有無、罹病期間、前治療薬の有無、併用薬の有無、投薬前の疼痛の程度、頻度、持続時間、

Table 2 疼 痛 改 善 度

投与群	著 明 改 善	中等度 改 善	軽 度 改 善	不 変	悪 化	計	U検定	χ^2 検 定 (中 等 度) (改善以上)
10 mg	10 (18.9)	20 (56.6)	14 (83.0)	7 (96.2)	2 (100)	53	N.S.	N.S.
20 mg	8 (24.2)	12 (60.6)	6 (78.8)	5 (93.9)	2 (100)	33	$Z_0=0.282$	$\chi^2_0=0.020$

() 累積%

Table 3 全 般 改 善 度

投与群	著 明 改 善	中等度 改 善	軽 度 改 善	不 変	悪 化	計	U検定	χ^2 検 定 (中 等 度) (改善以上)
10 mg	9 (17.0)	18 (50.9)	13 (75.5)	9 (92.5)	4 (100)	53	N.S.	N.S.
20 mg	11 (33.3)	11 (66.7)	3 (75.8)	6 (93.9)	2 (100)	33	$Z_0=1.440$	$\chi^2_0=1.460$

() : 累積%

Table 4 症例構成およびその取り扱い

症 例 の 内 訳		例 数		取 り 扱 い
		H S R 群	B S B 群	
対 象 症 例		88	92	180
採用症例	完全症例	77	84	161
	疼痛改善度判定不能症例	1	0	1
	計	78	84	162
除外症例	投与前疼痛なし	2	2	4
	試験対象選択基準の違反	2	0	2
	併用薬違反	1	0	1
	試験開始直後に自排したが7日間服用	0	1	1
	計	5	3	8
脱落症例	初診日以降来院せず	5	2	7
	試験開始日より入院加療の為中止	0	1	1
	試験開始日に同効薬併用の上、2回のみ服用後中止	0	1	1
	試験開始日に自排の為中止	0	1	1
	計	5	5	10

Table 5 患者因子 (その1)

項 目		H S R 群	B S B 群	計	検 定
総 症 例 数		78	84	162	—
性 別	男	50	57	107	N.S. ¹⁾
	女	28	27	55	$\chi^2_0=0.114$
年 齢 (歳)	20歳未満	5	7	12	N.S. ²⁾ $Z_0=1.853$
	20~39	22	31	53	
	40~59	36	39	75	
	60以上	15	7	22	
入院・外来	入 院	16	16	31	N.S. ¹⁾
	外 来	53	68	131	$\chi^2_0=0.029$
合 併 症	無	59	71	130	N.S. ¹⁾
	有	19	13	32	$\chi^2_0=1.492$
既 往 歴	無	43	50	93	N.S. ¹⁾
	有	35	34	69	$\chi^2_0=0.165$
罹 病 期 間	1 週 以 内	63	67	130	N.S. ²⁾ $Z_0=0.469$
	1 カ 月 以 内	12	5	17	
	1 カ月を超える	3	12	15	
前 治 療 薬	無	54	67	121	N.S. ¹⁾
	有	24	17	41	$\chi^2_0=1.848$
併 用 薬	無	71	69	140	N.S. ¹⁾
	有	7	15	22	$\chi^2_0=2.015$

1) χ^2 検定 2) U検定

Table 5 患者因子（その2）

項 目		HSR群	BSB群	計	検 定
投 与 前 疼 痛 症 状	程 度	時々気になる痛み	17	18	35
		かなり気になる痛み	25	39	64
		耐えがたい痛み	20	22	42
		非常に耐えがたい痛み	16	5	21
	頻 度	まれに（1～2回/日）	21	29	50
		時々（3～4回/日）	21	29	50
		しばしば（5～6回/日）	16	17	33
		頻回に（7回/日以上）	20	9	29
	持 続 時 間	30分以内	32	37	69
		～1時間	17	16	33
		～2時間	5	12	17
		2時間以上	24	19	43
	性 質	周 期 性	16	24	40
		持 続 性	33	25	58
		不 定	29	35	64

1) χ^2 検定 2) U検定

Table 5 患者因子（その3）

項 目		HSR群	BSB群	計	検 定
結 石 状 態	*1 部 位	右 上 部 尿 管	9	12	21
		右 下 部 尿 管	21	21	42
		左 上 部 尿 管	23	20	43
		左 下 部 尿 管	25	31	56
	*2 大 き さ	小 結 石	55	57	112
		中 結 石	16	24	40
		大 結 石	7	3	10
	形 状	円 形 又 は 橢 円 形	63	69	132
		不 定 形	14	14	28
		そ の 他	1	1	2
	辺 縁 部	平 滑	39	48	87
		不 規 則	38	36	74
		不 明	1	0	1

1) χ^2 検定 2) U検定

*1 上部尿管：腹部，下部尿管：骨盤部および骨盤腔部

*2 橢円体の体積から分類する。

小結石上限：65.5 mm³，中結石上限：188.5 mm³

性質および結石の部位，大きさ，形，辺縁の形状をとりあげた。両群間における均等性を χ^2 検定またはU検定により検討したところ，薬剤投与前の疼痛の頻度のみが HSR 群において BSB 群 に比し有意に高かった以外両群間に有意差は認められず，本試験には不都合は認められなかった。

4 効果比較

1) 疼痛改善度 (Table 6)

HSR群では77例中22例 (28.6%) に著明改善が認められ，中等度改善以上は43例 (55.8%) に認められた。一方 BSB 群では84例中12例 (14.3%) に著明改善が認められ，43例 (51.2%) に中等度以上

Table 6 疼痛改善度

薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	U検定	χ^2 検定 (中等度改善以上)
HSR群	22 (28.6)	21 (55.8)	14 (74.0)	18 (97.4)	2 (100)	77	N.S.	N.S.
BSB群	12 (14.3)	31 (51.2)	23 (78.6)	11 (91.7)	7 (100)	84	$Z_0=1.093$	$\chi^2_0=0.188$

(): 累積%

Table 7 初回疼痛消失日

薬剤群	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	消失せず	計	U検定	疼痛消失率(%)
HSR群	5	20	12	4	6	4	0	27	78	N.S.	65.4
BSB群	9	18	9	7	6	2	1	32	84	$Z_0=0.156$	61.9

Table 8 疼痛強度の回帰直線の検討

薬剤群	A	B	相関係数	Bの95%信頼区間	Bの差の検定
HSR群	0.364	-0.116	-0.991	$-0.131 < B < -0.0997$	$P < 0.01$
BSB群	0.289	-0.0827	-0.977	$-0.101 < B < -0.0648$	$t_0=3.353$

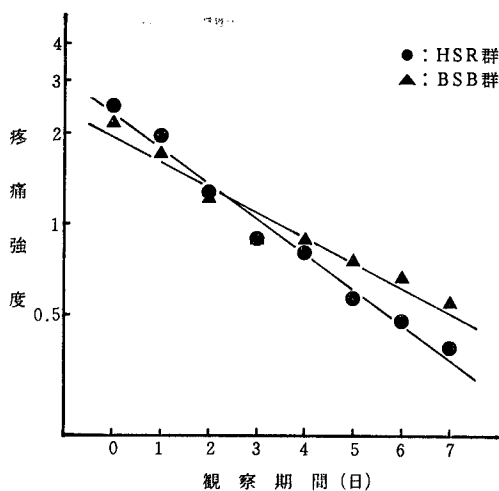
回帰直線: $Y = A + B \cdot X$ (Y: 疼痛強度の対数, X: 観察日)

Fig. 1. 疼痛程度の回帰直線

の改善が認められた。両群間の差異をU検定および中等度改善以上を改善とした場合の χ^2 検定により

検討した結果、両群間に有意差はみられなかった。

2) 初回疼痛消失日 (Table 7)

疼痛が投薬後初めて消失した日を検討すると、HSR群では3日目までに78例中37例(47.4%)に、1週間では51例(65.4%)に疼痛の消失が認められた。一方BSB群においては3日目までに84例中36例(42.9%)に、1週間では52例(61.9%)に疼痛が消失した。しかし両群間の差異はU検定にて有意ではなかった。

3) 疼痛強度の検討 (Table 8, Fig. 1)

疼痛の程度を前述のごとく0から4までの5段階にスコア化し、観察日ごとにスコアの平均値(疼痛強度)を出し、両群間における疼痛の推移を検討した。疼痛強度を観察日に対し対数プロットし、Fig.1のように回帰直線を作成した。回帰直線の勾配は疼痛の軽減速度を意味するが、両群の回帰直線の勾配差には有意差が認められ、HSR群においては疼痛の速やかな軽快が認められた。

4) 全般改善度および有用度

Table 9 全般改善度

薬剤群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	U検定	χ^2 検定 (中等度改善以上)
HSR群	22 (28.2)	32 (69.2)	6 (76.9)	16 (97.4)	2 (100)	78	N.S.	N.S.
BSB群	13 (15.5)	33 (54.8)	19 (77.4)	13 (92.9)	6 (100)	84	$Z_0=1.925$	$\chi^2_0=2.998$

(): 累積%

Table 10 有用度

薬剤群	極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	好ましくない	計	U検定	χ^2 検定 (有用以上)
HSR群	20 (25.6)	34 (69.2)	8 (79.5)	15 (98.7)	1 (100)	78	HSR>BSB*	HSR>BSB*
BSB群	12 (14.3)	32 (52.4)	21 (77.4)	15 (95.2)	4 (100)	84	$Z_0=2.098$	$\chi^2_0=4.126$

(): 累積% * : $P<0.05$

Table 11 副作用

薬剤群	無	有		計	Fisher の 直接確率法
		胃部不快感	便秘		
HSR群	83	0 (0)	0	83	N.S.
BSB群	85	1 (2.3)	1	87	$P_0=0.521$

(): 副作用出現率, %

主治医判定による全般改善度は Table 9 に示すごとく, HSR 群では78例中著明改善22例 (28.2%), 中等度改善32例, 悪化2例であったが, BSB 群84例においては著明改善13例 (15.5%), 中等度改善33例, 悪化6例であった. 両群間にはU検定および χ^2 検定 (中等度改善以上) において有意差は認められなかった.

薬剤の有用度判定においては Table 10 に示すごとく, HSR 群では78例中54例 (69.2%) に有用以上と判定され, BSB群の84例中44例 (52.4%) における有用以上の判定に比し, U検定および χ^2 検定 (有用以上) において有意差が認められた.

5. 副作用

副作用の発現状況ならびに内容を Table 11 に示した. HSR 群では83例中副作用は全く認められず, BSB 群では87例中2例 (2.3%) に副作用が発現したが, 両群の発現率に有意差は認められな

かった. なお, これらの副作用のために投薬が中止された症例はなかった.

6. 結石移動

結石の移動は効果判定の対象とはせず参考資料に止めたが, 投与期間中に HSR 群では78例中27例 (36.0%) に, BSB 群では84例中27例 (32.9%) に自然排石が認められた.

考 察

最近の endourology の発達や体外衝撃波腎結石破砕など尿路結石の手術的治療法は大きく変化しつつある. しかしながら尿路結石症に対する手術療法の適応基準は従来と何ら変わることはない. すなわち, 本症に対しては無用な手術侵襲をできるだけ避け, 可能な限り保存的に治療し自然排石を促すことが望ましい. 保存的薬物療法の中でも結石融解剤の本格的なものがいない現状においては, 水分多量摂取による排石促進と

ともに結石の存在そのものによる疝痛または鈍痛に対する治療は重要な分野といえる。

われわれは尿管結石症に対して、強い副交感神経遮断作用を有し、種々動物の上部、下部消化管、胆道、Oddi 筋、尿管などの平滑筋の攣縮に対して攣縮緩解作用を示すとともに、抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用などが確認されている²⁻⁴⁾ HSR-902 の鎮痛効果を検討した。すでに本剤の内服による尿路結石症に対する排石促進効果や疼痛軽減効果などの臨床効果は三崎ら⁵⁾により発表されている。

疼痛改善度の効果判定は患者の主観的な「痛み」を基礎とするものであり、薬剤効果の判定に関しては細心の注意が必要である。薬効の評価に関しては二重盲検法が一般化されているが、対照薬として何を選択するかは重要な問題である。上部尿路結石症の疼痛に対する鎮痙鎮痛薬剤評価の二重盲検比較試験としてはこれまでに inactive placebo を用いた報告⁶⁾も散見されるが、「痛み」を主訴とする患者を対象としたため、今回は他の報告⁷⁾に見られるように既に臨床的に疼痛改善効果が十分に認められている臭化ブチルスコポラミンを対照薬として選択した。また HSR-902 の投与量に関しては、本試験に先立って実施した1日30mg投与群と60mg投与群によるオープン比較試験において両投与群間に有意差が認められなかったため、1日30mg3分割投与で行なった。

今回の検討にあたり尿管結石症患者を対象としたが、薬剤の効果については疼痛の改善度のみを判定の材料とし、結石の移動は参考判断に止めた。すなわち自然排石があった症例は、結石排出が確認された時点で疼痛が除去されたものとして中止例とし、疼痛改善度は結石排出直前の時点にて判定した。Key table 開封前に本治験参加医師全員出席のもとに症例の固定を行ない、開封後に両薬剤群における患者の背景因子の検討を行なった。薬剤投与前疼痛症状の頻度をU検定したところ、有意差をもって HSR 群において頻回に疼痛が認められた。しかしながら臨床においては、コントローラーの指示通り薬剤番号順に薬剤投与が行なわれており、HSR 群に偶然に疼痛発作の回数が多かったものと思われる。また、今回の検討は疼痛の程度の改善度に主眼をおき、疼痛発作の頻度に関しては全般改善度の参考データに止めたため本試験には影響なしと判断した。その他の背景因子については両群間に有意差は認められず、両群ともに同質な背景因子をもっていることが確認された。

疼痛改善度における中等度改善以上を疼痛改善効果ありとすると、HSR 群および BSB 群ではそれぞれ

77例中43例(55.8%)および84例中43例(51.2%)に改善効果が認められた。両群間にはU検定および χ^2 検定において有意差は認められなかった。一方、本剤投与による疼痛推移をBSB群と比較すると、1%以下の危険率にてHSR群にBSB群よりも速やかな疼痛改善効果が認められた。

全般改善度には両群間に有意差は認められなかったが、中等度改善以上の改善率ではHSR群の方が高かった。また、有用度の検討においては5%以下の危険率にてHSR群が有用であることが認められた。一方、HSR-902 によると思われる副作用は1例も認められなかった。

以上のことから HSR-902 は尿管結石症に対する保存的薬物療法において優れた薬剤として使用しうものとの期待できる。

結 語

尿管結石症患者180例を対象として、HSR-902 (チアトン®) の鎮痛効果を臭化ブチルスコポラミンを対照薬剤として二重盲検法により検討した。

HSR-902 の疼痛改善度は77例中、著明改善22例(28.6%)、中等度改善21例(27.3%)であった。対照薬剤は84例中、著明改善12例(14.3%)、中等度改善31例(36.9%)であった。HSR-902 は疼痛改善度や全般改善度には対照薬剤との間に有意差は認められなかったが、有用度判定では対照薬剤に比して有意差が認められ($P<0.05$)、疼痛推移においても対照薬剤に比し速やかな疼痛改善度効果が認められた($P<0.01$)。

HSR-902 における副作用は83例中1例も認められなかった。一方、対照薬剤には87例中2例認められた。

文 献

- 1) 上野敏男・馬淵 宏・元田 憲・竹田亮祐・永森正秋・本多幸博・加藤正義・永井忠之・泊 康男・井上とおる・大家他喜雄・長谷田祐一・中出隆治・臼倉教臣・安田義顕・織田郁夫・鈴木 博・倉金丘一・山田志郎・長野 喬・得田与夫・山本誠・金 敬洙・山名月中・市村藤雄：腹部疼痛を主訴とする消化器系疾患に対する HSR-902 の臨床効果-二重盲検群間比較法による検討-。基礎と臨床 16: 1331~1340, 1982
- 2) 久保信治・森川宏二・山崎光雄・笠松貞夫・越中栄一・加藤日出男：鎮座薬の薬理学的研究(第1報) Diaryl-methylene-5-methyl-trans-quinolizinium Bromide 類の鎮座作用への選択性。薬

学雑誌 101: 174~181, 1981

- 3) 久保信治・森川宏二・松原一誠・山崎光雄・加藤日出男：鎮痙薬の薬理学的研究（第3報）-3-(Di-2-thienylmethylene)-5-methyl-trans-quinolizidinium bromide (HSR-902) の鎮痙作用とその臓器特異性-。日薬理誌 77: 87~98, 1981
- 4) 岡部 進・国見春代：鎮痙薬 3-(Di-2-thienylmethylene)-5-methyl-trans-quinolizidinium bromide (HSR-902) の胃液分泌および急性潰瘍に対する効力評価。応用薬理 20: 27~31, 1980
- 5) 三崎俊光・徳永周二・久住治男：尿管結石症に対する HSR-902 の使用経験。診療と新薬 19: 1695~1698, 1982
- 6) 園田孝夫・栗田 孝・高折修二：尿路疼痛に対する Supanate の効果について—二重盲検法による比較試験—。泌尿紀要 17: 726~732, 1971
- 7) 新島端夫・松村陽右・荒木 徹・高田元敬・近藤捷嘉・大森弘之・近藤 淳・小野田康雄・難波克一・白神健志・小山鷹二：上部尿路結石症に対する Etomidoline の使用経験—二重盲検試験—。基礎と臨床 8: 3978~3989, 1974

(1986年6月19日迅速掲載受付)